

JP61197530

Publication Title:

METHOD OF RACEMIZATION

Abstract:

Abstract of JP61197530

PURPOSE:To racemize an optically active alpha-amino acid amide, to make it effectively usable as a raw material for optical resolution, by heating the compound in the presence of a strongly basic substance. **CONSTITUTION:**An optically active alpha-amino acid amide (e.g., alaninamide, etc.) shown by the formula (R is H, lower alkyl, substituted lower alkyl, phenyl, furyl, pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, or indolyl) is racemized in the presence of a strongly basic substance under heating preferably at 20-200 deg.C, especially 50-150 deg.C. Tetramethyl ammonium hydroxide, sodium hydroxide, barium hydroxide, etc., are used as the strongly basic substance. The amount of it used is 0.001-0.5mol, preferably 0.01-0.1mol based on 1mol optically active alpha-amino acid amide. Preferably a solvent is used in the racemization. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-197530

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和61年(1986)9月1日

C 07 B 55/00
C 07 C 102/00
103/183
103/28

7457-4H

8519-4H

8519-4H

8519-4H※審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 ラセミ化法

⑰ 特 願 昭60-36001

⑱ 出 願 昭60(1985)2月25日

⑲ 発 明 者 銅 谷 正 晴 新潟市太夫浜字新割182番地 三菱瓦斯化学株式会社新潟
研究所内

⑲ 発 明 者 近 藤 俊 夫 新潟市太夫浜字新割182番地 三菱瓦斯化学株式会社新潟
研究所内

⑲ 発 明 者 五十嵐 秀 雄 新潟市太夫浜字新割182番地 三菱瓦斯化学株式会社新潟
研究所内

⑲ 発 明 者 内 山 隆 子 新潟市太夫浜字新割182番地 三菱瓦斯化学株式会社新潟
研究所内

⑳ 出 願 人 三菱瓦斯化学株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

㉑ 代 理 人 弁理士 小堀 貞文
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

ラセミ化法

2. 特許請求の範囲

一般式が $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CONH}_2$ (ただし、式中Rは水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、フェニル基、置換フェニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、イミダゾリル基およびインドリル基を示す)で示される光学活性α-アミノ酸アミドを、強塩基性物質の存在下で加熱して光学活性α-アミノ酸アミドをラセミ化することを特徴とするラセミ化法

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明はラセミ化法に関し、さらに詳細には光学活性α-アミノ酸アミドのラセミ化法に関するものである。

〔従来の技術、発明が解決しようとする問題点〕

D, L-α-アミノ酸アミドをたとえば生化学的に不斉加水分解し、L-α-アミノ酸とD-α-アミノ酸アミドとを得る方法はD, L-α-アミノ酸の光学分割法の一つとして知られている。

しかして、この光学分割で得られたL-α-アミノ酸分離後のD-α-アミノ酸アミドをラセミ化してD, L-α-アミノ酸アミドが容易に得られれば、このD, L-α-アミノ酸アミドから再度光学分割によつてL-α-アミノ酸が得られる。このように光学分割とラセミ化とを交互に逐次くり返すことにより、D, L-α-アミノ酸アミドが有効に利用されることになり、これに対してこのラセミ化が効率よく行なわれなければ、D, L-α-アミノ酸アミドは有効に利用されないことになる。

しかしながら、前記の光学分割で得られたL-α-アミノ酸分離後のD-α-アミノ酸アミドのラセミ化法に関しては、光学的に活性なフェニル又は置換フェニルグリシンアミドを基質

中、ケトン及び解離恒数 1.5×10^{-4} 以下の酸の存在下加熱する方法（特開昭52-71442）が知られているのみである。しかもこの方法は高価な副原料を必要とし、反応時間も長く、副生成物を生じ、かつ反応系からのα-アミノ酸アミドの回収法が複雑であるといった欠点を有している。

（問題点を解決するための手段、作用）

本発明者等は、D、L-α-アミノ酸アミドの生化学的加水分解により得られるL-α-アミノ酸とD-α-アミノ酸アミドとを含有する液から回収されたD-α-アミノ酸アミドを工業的に有利にラセミ化する方法について鋭意検討を行なった結果、強塩基性物質の存在下で加熱することにより、光学活性α-アミノ酸アミドを容易にラセミ化できることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は一般式が
$$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{RCHCONH}_2 \end{array}$$
（ただし、式中Rは水素原子、低級アルキル基、置換低級アルキル基、フェニル基、置換フェニル

フェニル、ヒドロキシフェニル、イミダゾリル、およびインドリルなどである。

本発明の一般式で示されるα-アミノ酸アミドの代表例として、アラニンアミド、バリンアミド、ロイシンアミド、イソロイシンアミド、セリンアミド、スレオニンアミド、システインアミド、シスチンアミド、メチオニンアミド、リジンアミド、アルギニンアミド、アスパラギンアミド、グルタミンアミド、フェニルグリシンアミド、フェニルアラニンアミド、チロシンアミド、トリプトファンアミド、およびビスチジンアミドなどがある。

本発明で使用する強塩基性物質とは、有機又は無機の強塩基性物質であればよく、代表例として水酸化テトラメチルアンモニウム、水酸化テトラエチルアンモニウムおよび水酸化テトラ-n-プロピルアンモニウムなどの有機第4級アンモニウム化合物、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化セシウム、水酸化ルビウム、ナトリウムメチラート、

ル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、イミダゾリル基およびインドリル基を示す）で示される光学活性α-アミノ酸アミドを強塩基性物質の存在下で加熱して光学活性α-アミノ酸アミドをラセミ化することを特徴とするラセミ化法である。

本発明における光学活性α-アミノ酸アミドは前記の一般式で示されるα-アミノ酸アミドであつて、D-α-アミノ酸アミドおよびL-α-アミノ酸アミドのどちらでもよいが、実用上、通常は前者である。前記の一般式におけるα-アミノ酸アミドのRの低級アルキル基には特に制限はないが、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびsec-ブチルなどのC₁～C₄の直鎖ならびに分枝した低級アルキル基が好適であり、また置換低級アルキル基、置換フェニル基のそれぞれに含まれる置換基は、たとえば、ヒドロキシ、メトキシ、メルカプト、メチルメルカプト、アミノ、グアニル、カルボキサミド、ハロゲン、

ナトリウムエチラート、ナトリウムアミド、ナトリウムハイドライド、ナトリウムシアナイドおよびカリウムシアナイドなどのアルカリ金属化合物、ならびに水酸化バリウムなどのアルカリ土類金属化合物があげられる。

なお、反応液内において上記の強塩基性物質に変化しうる物質たとえばリチウム、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属単体ならびにバリウムなどのアルカリ土類金属単体をそれぞれ添加することも可能である。

これら強塩基性物質の使用量は、光学活性α-アミノ酸アミド1モルに対して0.001～0.5モルであり、好適には0.01～0.1モルである。

本発明のラセミ化は溶媒を使用しないで行うこともできるが、溶媒を使用した場合には反応温度を低くすることができ、そのため副生成物が生成される危険性を防止しうるのでより好適である。この際に使用される溶媒としてはα-アミノ酸アミド、α-アミノ酸および強塩基

性物質に対して不活性であればよく、たとえば、ガソリン、灯油、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、およびシメン等の炭化水素類、n-ブタノール、i-ブタノール、n-アミルアルコールおよびi-アミルアルコール等のアルコール類ならびにイソブチロニトリルなどがある。溶媒の使用量には特に制限はないが、実用上、光学活性α-アミノ酸アミドの重量に対して100倍より多くする必要はなく、1~20倍が好ましい。

反応液中の水分は少いほうが好ましいが、重量1%程度以下ならば殆んど支障はなく、0.1重量%以下であれば実質的に支障はない。

ラセミ化反応の温度は20~200℃、好適には50~150℃である。ラセミ化反応は、通常常圧下で行なわれるが、減圧下または加圧下で行なうこともできる。

反応時間は、α-アミノ酸アミドの種類、強塩基性物質の種類および量、溶媒の種類および

量ならびに反応温度などによつて異なり、一概に特定しえないが、通常は1分~3時間程度とされる。

ラセミ化反応終了後の反応生成液中に存在するD, L-α-アミノ酸アミドは、たとえば、減圧下に溶媒を除去し、析出した結晶を取り出すなどの通常の固液分離槽により分離、回収される。

このようにして得られたD, L-α-アミノ酸アミドには微量の強塩基性物質が混入することもあるが、このようなD, L-α-アミノ酸アミドもそのまま光学分割の原料として使用することができる。また、この微量の強塩基性物質を除去することが必要な場合には、たとえばラセミ化反応後の反応生成液に酸を加えて中和して強塩基性物質を塩として析出させ、この塩を除去することにより強塩基性物質を除去することが可能である。

[実施例]

本発明を実施例によりさらに具体的に説明す

るが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

実施例 1

攪拌機、温度計、および還流冷却器を付した25ml三ツ口フラスコに、D-α-フェニルアラニンアミド 2g、トルエン 8gおよび水酸化ナトリウム 0.02gを加え、110℃で0.5時間攪拌を行なつた。

反応終了後、反応生成液を液体クロマトグラフィーで分析したところ、α-フェニルアラニンアミド残存率 97%、D-α-フェニルアラニンアミドラセミ化率 95%であつた。

なお、前記のα-フェニルアラニンアミド残存率およびD-α-フェニルアラニンアミドラセミ化率はそれぞれつぎのようにして算出される。

すなわち、
α-フェニルアラニンアミド残存率(%)

$$= \frac{\text{ラセミ化反応後のアミド}}{\text{仕込アミド}} \times 100$$

D-α-フェニルアラニンアミドラセミ化率(%)

$$= \frac{\text{ラセミ化反応生成液中のL-アミド}}{\text{ラセミ化反応生成液中のL-アミド+両D-アミド}} \times 2 \times 100$$

なお、ラセミ化率100%とはラセミ化反応生成液中のL-α-アミノ酸アミドとD-α-アミノ酸アミドとが互に等量であることを示す。
(※ モル%または重量%)

以下の実施例においても、α-アミノ酸アミド残存率およびα-アミノ酸アミドラセミ化率はそれぞれこれらと同様にして算出されたものである。

実施例 2~11

各種触媒を使用して実施例1と同様にして反応を行なつた。結果などを第1表に示す。

第1表

実施例	アミド	触媒	結 果	
			アミド残存率	ラセミ化率
2	D-フェニルアラニンアミド 2g	水酸化カリウム 0.02g	94 %	92 %
3	"	水酸化バリウム 0.06g	96	80
4	"	ナトリウムメチラート 0.02g	93	85
5	"	ナトリウムアミド 0.02g	92	83
6	"	水酸化テトラエチルアンモニウム 0.05g	91	78
7	"	水酸化リチウム 0.05g	84	89
8	"	水酸化セシウム 0.12g	92	86
9	"	カリウムシアナイド 0.05g	89	75
10	"	ナトリウムハイドライド 0.005g	96	77
11	"	リチウム 0.04g	79	80

実施例 1.2 ~ 2.1

各種の溶媒の種類を使用し、かつ、その使用量ならびに反応温度および反応時間を変えたほかは実施例1と同様にして反応を行なった。反応条件および結果などを第2表に示す。

第2表

実施例	溶 媒	反 応 条 件		結 果	
		温 度	時 間	アミド残存率	ラセミ化率
12	ヘプタン	98℃	0.5 hrs	97 %	92 %
13	シクロヘキサン	80	"	97	92
14	ベンゼン	80	"	96	88
15	n-キレン	139	"	97	96
16	p-シタン	177	2 min	95	87
17	n-ブタノール	117	0.5	92	93
18	i-ブタノール	107	"	93	92
19	n-アミルアルコール	138	2 hrs	90	94
20	i-アミルアルコール	132	"	92	93
21	イソブチロニトリル	108	3 hrs	90	86
22	ナシ	110	0.5 hrs	86	57

実施例 23～30

各種 D-α-アミノ酸アミド 1g を使用し、水酸化ナトリウムおよびトルエンの使用量をそれぞれ 0.1g および 9g とし、かつ、反応時間を 1 時間とした以外は実施例 1 と同様にして反応を行なった。結果などを第 3 表に示す。

第 3 表

実施例	アミドの種類	結果	
		アミド残存率	ラセミ化率
23	D-フェニルアラニンアミド	94%	99%
24	D-バリンアミド	95	97
25	D-ロイシンアミド	95	95
26	D-メチオニンアミド	93	98
27	D-フェニルグリシンアミド	94	99
28	D-トリプトファンアミド	93	99
29	D-アラニンアミド	96	100
30	D-イソロイシンアミド	95	98

実施例 31

攪拌機、温度計および逆流冷却器を付した 500 ml 三ツ口フラスコに、D-フェニルアラニンアミド 50g、トルエン 200g および水酸化ナトリウム 0.36g を加え、110℃ で 1 時間攪拌を行なった後、20℃ に冷却し、析出した結晶を濾過後、冷メタノール 20 ml を用いて洗浄し、乾燥して 48.0g (回収率 96.0%) の白色結晶が得られた。

この結晶の元素分析値は炭素 65.86 重量%、水素 7.30 重量%、窒素 16.98 重量% であり、比旋光度は $[\alpha]_D^{20} \pm 0$ (C=2, H₂O) であった。

なお、原料の D-フェニルアラニンアミドの理論元素分析値は炭素 65.83 重量%、水素 7.37 重量%、窒素 17.05 重量% であり、比旋光度は $[\alpha]_D^{20} -18.0$ (C=2, H₂O) である。

〔発明の効果〕

本発明において、工業的に有利に光学活性 α-アミノ酸アミドのラセミ化を行なうことができ、以つて光学活性 α-アミノ酸アミドを光学活性 α-アミノ酸の原料として効率よく使用することが可能となる。

特許出願人 三菱瓦斯化学株式会社

代表者 長野和吉

代理人 小堀貞文

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 209/20		7306-4C
// B 01 J 23/02		7059-4G
27/24		7059-4G
31/02	1 0 1	7158-4G
C 07 D 213/55		7138-4C
233/64	1 0 5	7133-4C
277/30		7330-4C
307/54		6640-4C